

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :C07C 217/10, 217/16, 217/20, A61K
31/135, C07D 213/30, A61K 31/44

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/19336

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

20. Juli 1995 (20.07.95)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00082

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Januar 1995 (11.01.95)

(30) Prioritätsdaten:

85/94-3

12. Januar 1994 (12.01.94)

CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IOVIS
BIOMEDICAL AND PHARMACEUTICAL CONSUL-
TANTS [NL/NL]; Jan van Scorelpark 3, NL-1871 EV
Schoorl (NL).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRON, Jan [NL/NL]; Jan
van Scorelpark 3, NL-1871 EV Schoorl (NL). STERK,
Geert, Jan [NL/NL]; Stadhouderslaan 38, NL-3583 JJ
Utrecht (NL). TIMMERMAN, Hendrik [NL/NL]; De Sa-
vomin Lohmanplantsoen 3, NL-2253 VM Voorschoten
(NL). VEERMAN, Meta, E., J. [NL/NL]; Poggenbeekstraat
7 I, NL-1073 JE Amsterdam (NL). VAN DER WERF, Jan,
Fetze [NL/NL]; Woldbergstraat 14, NL-1333 ZS Almere-
Buiten (NL). WINDHORST, Albert, D. [NL/NL]; Kopen-
hagensingel 69, NL-2408 EK Alpen a/d Rijn (NL).(74) Gemeinsamer Vertreter: IOVIS BIOMEDICAL AND PHAR-
MACEUTICAL CONSULTANTS; Jan van Scorelpark 3,
NL-1871 EV Schoorl (NL).(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI,
HU, JP, KR, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI,
SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PHENYL ETHANOL AMINE ETHERS AND USES THEREOF AS β -ADRENO-RECEPTOR AGONISTS

(54) Bezeichnung: PHENYLETHANOLAMINETHER UND IHRE VERWENDUNG ALS BETA-ADRENOREZEPTOR-AGONISTEN

(57) Abstract

The disclosure is of compounds of the formula (I): $C_6H_5-CH(OH)-CH(R1)-NH-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R2$, wherein R1 represents hydrogen or 1-4C-alkyl; R2 represents a phenyl group substituted by R3 and R4, a pyridyl group, phenoxy group, naphthyl group, thienyl group or benzhydryl group, R3 and R4 representing respectively hydrogen, a halogen, hydroxyl (-OH), 1-4C-alkyl, 1-4C-alkoxy, benzyloxy, nitro (-NO₂), trifluoromethyl (-CF₃), 1-4C-alkoxycarbonyl (-CO-O-1-4C-alkyl), carbamoyl (-CO-NH₂), di-1-4C-alkyl carbamoyl [-CO-N(1-4C-alkyl)₂], amino (-NH₂) or mono- or di-(1-4C-alkyl) amino R4, and hydrogen, a halogen, hydroxyl (-OH), 1-4C-alkyl or 1-4C-alkoxy, or alternatively, R3 and R4 can together form a methylene dioxy (-O-CH₂-O-) or ethylene dioxy (-O-OCH₂-CH₂-O-) group; m is an integer between 4 and 10, n is an integer between 0 and 7, m being not equal to 4 or 5 if n is 0. The compounds according to the invention possess useful pharmacological properties. They are above all effective β -adreno-receptor agonists (β -sympathomimetics) with predominantly β_2 -stimulating properties and characterised by good solubility.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I) $C_6H_5-CH(OH)-CH(R1)-NH-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R2$, worin R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet, R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest, einen Pyridylrest, einen Phenoxyrest, einen Naphthylrest, einen Thienylrest oder einen Benzhydrylrest bedeutet, wobei R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro (-NO₂), Trifluormethyl (-CF₃), 1-4C-Alkoxy-carbonyl (-CO-O-1-4C-Alkyl), Carbamoyl (-CO-NH₂), Di-1-4C-alkylcarbamoyl [-CO-N(1-4C-Alkyl)₂], Amino (-NH₂) oder Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino bedeutet und R4 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder wobei R3 und R4 gemeinsam einen Methylendioxy- (-O-CH₂-O-) oder Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-) bilden, m eine ganze Zahl von 4 bis 10 bedeutet und n eine ganze Zahl von 0 bis 7 bedeutet, und die Salze dieser Verbindungen, wobei m nicht die Zahl 4 oder 5 bedeutet wenn n die Zahl 0 bedeutet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie stellen in erster Linie wirksame β -Adrenozeptor-Agonisten (β -Sympathomimetika) mit bevorzugt β_2 -stimulierender Wirkung dar, wobei sie sich vor allem durch ihre gute Löslichkeit auszeichnen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

PHENYLETHANOLAMINETHER UND IHRE VERWENDUNG ALS BETA-ADRENOREZEPTOR-AGONISTEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

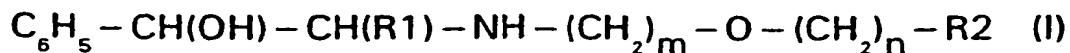
Die Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Bekannter technischer Hintergrund

Aus dem Stand der Technik sind eine Vielzahl von substituierten Phenylethanolaminverbindungen bekannt, die sich aufgrund ihrer β_2 -adrenozeptor-agonistischen Eigenschaften insbesondere zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eignen sollen. Charakteristisches Merkmal all dieser Verbindungen ist, daß sie einen Phenylrest aufweisen, der durch mindestens einen Substituenten substituiert sein muß.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß - im Gegensatz zu dem, was aufgrund des Standes der Technik zu erwarten war - auch solche Phenylethanolaminverbindungen ausgeprägte β_2 -adrenozeptor-agonistische Eigenschaften aufweisen, die am Phenylring unsubstituiert sind. Gegenstand der Erfindung sind somit in einem ersten Aspekt Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest, einen Pyridylrest, einen Phenoxyrest, einen Naphthylrest, einen Thienylrest oder einen Benzhydrylrest bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro (-NO₂), Trifluormethyl (-CF₃), 1-4C-Alkoxycarbonyl

(-CO-O-1-4C-Alkyl), Carbamoyl (-CO-NH₂), Di-1-4C-alkylcarbamoyl [-CO-N(1-4C-Alkyl)₂], Amino (-NH₂) oder Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino bedeutet und

R4 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder wobei

R3 und R4 gemeinsam einen Methylendioxy- (-O-CH₂-O-) oder Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-) bilden,

m eine ganze Zahl von 4 bis 10 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 0 bis 7 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen, wobei m nicht die Zahl 4 oder 5 bedeutet wenn n die Zahl 0 bedeutet.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

1-4C-Alkoxycarbonylreste enthalten neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste. Als 1-4C-Alkoxycarbonylreste R3 seien der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest erwähnt.

Di-1-4C-alkylcarbamoylreste sind am Stickstoffatom durch zwei gleiche oder verschiedene der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert. Als Di-1-4C-alkylcarbamoylrest R3 sei der Diethylcarbamoylrest erwähnt.

Als Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste seien beispielsweise der Methylamino-, der Dimethylamino- und der Diethylaminorest genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und

organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

In den Verbindungen der Formel I liegt mindestens ein Chiralitätszentrum [am Kohlenstoffatom -CH(OH)-] vor, durch entsprechende Substitution am Nachbaratom ($R_1 = 1-4C\text{-Alkyl}$) kann noch ein weiteres Chiralitätszentrum hinzukommen. Die Erfindung umfaßt alle Enantiomeren und Diastereomeren sowie deren Gemische einschließlich der Racemate. Verbindungen der Formel I, in denen die Substituenten am Kohlenstoffatom -CH(OH)- in der absoluten Konfiguration R (gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog) angeordnet sind, sind bevorzugt.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I,
worin

R_1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R_2 einen durch R_3 und R_4 substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest bedeutet, wobei

R_3 Wasserstoff, Halögen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro (-NO₂) oder Trifluormethyl (-CF₃) bedeutet und

R_4 Wasserstoff, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder wobei

R_3 und R_4 gemeinsam einen Methylendioxy- (-O-CH₂-O-) oder Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-) bilden,

m eine ganze Zahl von 4 bis 8 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I,
worin

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest
bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy
bedeutet und

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m eine ganze Zahl von 4 bis 6 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

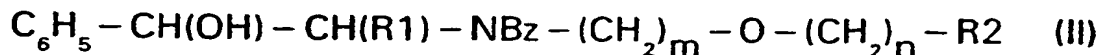
Als beispielhafte erfindungsgemäße Verbindungen seien die folgenden Verbindungen der Formel I anhand ihrer Substituentenbedeutungen genannt:

R1	R2	R3	R4	m	n
H	Ph	2-NO ₂	H	6	2
H	Ph	4-OCH ₃	H	6	2
H	Ph	3-CF ₃	H	6	2
H	Ph	4-CH ₃	H	6	2
H	Ph	4-C ₂ H ₅	H	6	2
H	Ph	3-Cl	H	6	2
H	Ph	4-Cl	H	6	2
H	Ph	4-F	H	6	2
H	Ph	3-F	H	6	2
H	Ph	3-OCH ₃	4-OCH ₃	6	2
H	Ph	-O-CH ₂ -O-		6	2

und die Salze dieser Verbindungen.

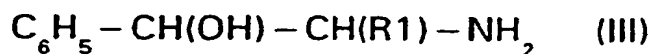
Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,

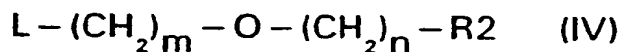


worin R1, R2, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Bz eine Benzylgruppe darstellt, reduktiv debenzyliert, oder daß man

b) Verbindungen der Formel III,



worin R1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel IV,



worin R2, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und L eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Debenzylierung gemäß Verfahrensvariante a) erfolgt in einer für den Fachmann geläufigen Weise, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium als Katalysator (in Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur) oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak (bei -80°C).

Die Umsetzung der Verbindungen III mit den Verbindungen IV erfolgt auf eine dem Fachmann an sich vertraute Weise in inerten, vorzugsweise polaren Lösungsmitteln, beispielsweise in Methanol, Ethanol, 1- oder 2-Propanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Aceton, Methyllethylketon, Methylisobutylketon oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen 10 und 120°C, vorzugsweise zwischen 50 und 100°C, gegebenenfalls bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

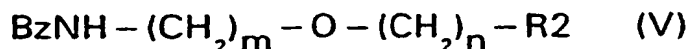
Die Umsetzung wird in Gegenwart einer Base, z.B. eines tertiären organischen Amins, wie Diisopropylethylamin, oder eines anorganischen Carbonates, wie Kaliumcarbonat, durchgeführt.

Welche Abgangsgruppen L geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. So kommen beispielsweise die Tosylat- oder die Mesylatgruppe, insbesondere aber Halogenatome, und hier vor allem Chlor oder Brom infrage. Bei Verwendung von Chlor- oder Bromverbindungen IV kann die Umsetzung vorteilhafterweise auch in Gegenwart katalytischer Mengen eines Iodids, wie beispielsweise Kaliumiodid erfolgen.

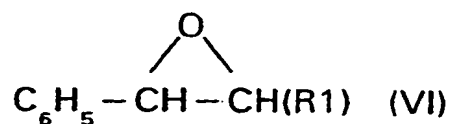
Je nach Art der Ausgangsverbindungen, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze eingesetzt werden können, und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst entweder als solche oder in Form ihrer Salze gewonnen.

Im übrigen erhält man die Salze durch Auflösen der freien Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Ether (Diisopropylether), einem Keton (Aceton) oder Wasser, das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure - gegebenenfalls in der genau berechneten stöchiometrischen Menge - anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisieren, z.B. mit wäbrigem Natriumhydrogencarbonat, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in die Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich die Verbindungen reinigen, oder es lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die Ausgangsverbindung II erhält man durch Umsetzung der Benzylamine V,



worin R₂, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Bz einen Benzylrest darstellt, mit den Epoxiden VI,



worin R1 die oben angegebene Bedeutung hat.

Die Umsetzung der Benzylamine V mit den Epoxiden VI erfolgt in an sich bekannter Weise (z.B. analog R.K. Atkins, J. Frazier, L.L. Moore und L.O. Wiegel, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2451-2454), beispielsweise durch mehrstündiges Erwärmen unter Rückfluß in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, wie z.B. 2-Propanol.

Die Benzylamine V erhält man durch Umsetzung der Verbindungen IV mit Benzylamin in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Erhitzen ohne weiteres Lösungsmittel auf 100 bis 150°C unter Zusatz einer geeigneten Hilfsbase, z.B. eines tertiären Amins, oder unter Verwendung eines Überschusses an Benzylamin.

Die Verbindungen der Formel IV sind bekannt oder sie können nach an sich bekannten Verfahren (z.B. analog A. McKillop, J.-C. Fiaud und R.P. Hug, Tetrahedron, 1974, 30, 1379-1382 oder analog H.H. Freedman und R.A. Dubois, Tetrahedron Lett. 1975, 38, 3251-3254) hergestellt werden.

Die folgenden allgemeinen Methodenbeschreibungen und Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die Reinheit und Identität der in den Beispielen beschriebenen Verbindungen sind bestätigt worden unter Anwendung der folgenden Methoden:

¹H-Kernspinresonanzspektrometrie (NMR; Bruker AC 200);
Hochauflösungsmassenspektrometrie (Finnigan MT 90);
Schmelzpunkt- (Mettler FP 5 mit Mikroskop) oder Siedepunktbestimmung;
Dünnschichtchromatographie (DC; E. Merck No. 37333, Kieselgel 60 F₂₅₄)

Die in den Beispielen namentlich genannten Verbindungen der Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Die Abkürzung h steht für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Fp für Schmelzpunkt und Kp für Siedepunkt.

Beispiele**Ausgangsverbindungen****Allgemeine Herstellungsvorschrift zur Herstellung der Verbindungen IV:**

0,017 mol des betreffenden Alkohols, 0,052 mol des ω -Dibromalkans, 0,0015 mol Tetrabutylamoniumhydrogensulfat und 8 g Natriumhydroxid werden in 16 ml Wasser gelöst und 26 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Nach dem Trocknen der etherischen Phase über Magnesiumsulfat wird eingeengt und der Rückstand (sofern nichts anderes angegeben ist) durch Vakuumdestillation gereinigt.

Die folgenden Ausgangsverbindungen wurden nach dieser Methode hergestellt:

- A1. 4-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-butylbenzol (Kp: 160-163°C, 0,1 mbar)
- A2. 3-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-phenyl-1-propylbenzol (Kp: 190-195°C, 0,2 mbar)
- A3. 2-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-ethylbenzol (Kp: 130-135°C, 0,2 mbar)
- A4. 3-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-propylbenzol (Kp: 126-144°C, 0,2 mbar)
- A5. 4-(8-Brom-1-octyloxy)-1-butylbenzol (Kp: 147-156°C, 0,2 mbar)
- A6. 4-(4-Brom-1-butyloxy)-1-butylbenzol (Kp: 106-132°C, 0,2 mbar)
- A7. 2-[2-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-ethyl]pyridin [gereinigt durch Chromatografie (Petrolether 60-80/Ethylacetat 5:2)], $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1,30-1,97 ppm, m, 9,0 H, $(\text{C}-(\text{CH}_2)_4\text{-C})$; 3,04 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 1,9 H, $(\text{CH}_2\text{-Pyridin})$; 3,32-3,51 ppm, m, 4,7 H, $(\text{CH}_2\text{-O}, \text{CH}_2\text{-Br})$; 3,91 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 1,8 H, $(\text{CH}_2\text{-O})$; 7,08-7,70 ppm, m, 2,8 H, (arom. H); 8,49-8,61 ppm, m, 0,9 H, (arom H)
- A8. 5-(6-Brom-1-hexyloxy)-1-pentylbenzol (Kp: 128-145°C, 0,2 mbar)
- A9. 6-Brom-1-hexyloxymethylbenzol (Kp: 138-144°C, 0,2 mbar)
- A10. 6-Brom-1-hexyloxybenzol (Kp: 102°C, 0,2 mbar)
- A11. 2-(5-Brom-1-pentyloxy)-1-ethylbenzol (Kp: 111-142°C, 0,2 mbar)
- A12. 2-(7-Brom-1-heptyloxy)-1-ethylbenzol (Kp: 135-155°C, 0,2 mbar)
- A13. 3-(5-Brom-1-pentyloxy)-1-propylbenzol (Kp: 135-152°C, 0,2 mbar)
- A14. 7-Brom-1-heptyloxymethylbenzol (Kp: 140-162°C, 0,2 mbar)
- A15. 2-(4-Brom-1-butyloxy)-1-ethylbenzol (Kp: 120-135°C, 0,2 mbar)

A16. 1-Benzoyloxy-4-[2-(6-brom-1-hexyloxy)-1-ethyl]benzol [gereinigt durch Chromatografie (Petrolether 60-80/Ethylacetat 9:1)], $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1,22-1,91 ppm, m, 9,0 H ($\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}$); 2,80 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 2,0 H ($\text{Phenyl}-\text{CH}_2$); 3,31-3,45 ppm, m, 4,0 H (CH_2-O , $\text{Br}-\text{CH}_2$); 3,58 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 2,0 H ($\text{O}-\text{CH}_2$); 5,01 ppm, s, 2,0 H ($\text{Phenyl}-\text{CH}_2-\text{O}$); 6,83-7,44 ppm, m, 9,1 H (arom. H)

Allgemeine Herstellungsvorschrift zur Herstellung der Benzylamine V:

0,033 mol der Verbindung IV und 0,20 mol Benzylamin werden unter Rühren und Stickstoffbegasung für 2 h auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 250 ml einer wäßrigen 2N Salzsäurelösung zugefügt, und das erhaltene Gemisch wird für 1 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, nacheinander mit Wasser und dann mit Diethylether gewaschen und anschließend getrocknet.

Die folgenden Ausgangsverbindungen wurden nach dieser Methode hergestellt:

- B1. N-[6-(4-Phenyl-1-butoxy)-1-hexyl]benzylamin-hydrochlorid
(Fp: $90-102^\circ\text{C}$)
- B2. N-[6-(2-Phenylethoxy)-1-hexyl]benzylamin-hydrochlorid (Fp: $100-110^\circ\text{C}$)
- B3. N-[6-(3-Phenyl-1-propoxy)-1-hexyl]benzylamin-hydrochlorid
(Fp: $109,5-122,4^\circ\text{C}$)
- B4. N-[8-(4-Phenyl-1-butyloxy)-1-octyl]benzylamin-hydrochlorid
(Fp: $113,3-122,4^\circ\text{C}$)
- B5. N-[4-(4-Phenyl-1-butyloxy)-1-butyl]benzylamin-hydrochlorid
(Fp: $105,4-117,4^\circ\text{C}$)
- B6. N-(6-[2-(2-Pyridyl)ethoxy]-1-hexyl)benzylamin [gereinigt durch Chromatografie (Petrolether 60-80/Ethylacetat/Triethylamin 2:1:1)],
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1,22-1,84 ppm, m, 9,8 H, ($\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}$, NH); 2,59 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 1,9 H, (CH_2-N); 3,04 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 1,9 H, ($\text{CH}_2-\text{Pyridin}$); 3,43 ppm, t, $J=6,7$ Hz, 2,0 H, (CH_2-O); 3,72-3,84 ppm, m, 3,8 H, (CH_2-O , $\text{CH}_2-\text{Phenyl}$); 7,05-7,63 ppm, m, 7,7 H, (arom H); 8,48-8,56 ppm, m, 0,9 H, (arom H)
- B7. N-[6-(5-Phenyl-1-pentyloxy)-1-hexyl]benzylamin-hydrochlorid
(Fp: $125,0-133,5^\circ\text{C}$)

Endprodukte

Verfahrensvariante a (allgemeine Vorschrift):

Eine Lösung von 7,1 mmol des Benzylamins V und 10 mmol des Epoxids VI in 50 ml 2-Propanol wird 7 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Ethanol gelöst. Die Lösung wird in Gegenwart von 0,5 g 5 % Pd/C hydriert. Das Endprodukt wird durch Chromatografie und/oder Umkristallisation gereinigt, wobei die Chromatografie an Kieselgel unter Verwendung von Ethylacetat/Triethylamin (Gemisch P) oder Petrolether 60-80/Ethylacetat/Triethylamin (Gemisch Q) erfolgt.

Verfahrensvariante b (allgemeine Vorschrift):

Eine Lösung von 7 mmol der Ausgangsverbindung IV, 10 mmol der Verbindung III, 1,0 g Kaliumiodid und 4 ml Diisopropylethylamin in 50 ml Dimethylformamid wird für 2 h unter Stickstoffbegasung auf 90°C erhitzt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in einer Mischung aus wäßriger Natriumcarbonatlösung und Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, der Rückstand durch Chromatografie und/oder Umkristallisation gereinigt. Die Chromatografie erfolgt an Kieselgel unter Verwendung von Ethylacetat/Triethylamin (Gemisch P) oder Petrolether 60-80/Ethylacetat/Triethylamin (Gemisch Q).

1. 1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B1 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Methanol. Fp: 45,9-48,2°C.

2. (R)-1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol-oxalat

Hergestellt aus R-(-)-Styroloxid und der Ausgangsverbindung B1 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Aceton. Fp: 117-119°C.

3. (S)-1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol-oxalat

Hergestellt aus S-(+)-Styroloxid und der Ausgangsverbindung B1 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Aceton. Fp: 117-119°C.

4. 1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B2 nach Verfahrensvariante a., umkristallisiert aus Methanol. Fp: 79-81°C.

5. 1-Phenyl-2-[6-(3-phenyl-1-propoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B3 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 4:1), umkristallisiert aus Methanol. Fp: 44,8-46,7°C.

6. 1-Phenyl-2-[8-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-octylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B4 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch Q, 3:3:1), umkristallisiert aus Methanol. Fp: 66,4-67,2°C.

7. 1-Phenyl-2-[4-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-butylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B5 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 4:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 53,8-56,5°C.

8. 1-Phenyl-2-([6-(2-pyridin-2-yl)ethoxy]-1-hexylamino)ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B6 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 56,2-58,1°C.

9. 1-Phenyl-2-[6-(5-phenyl-1-pentyloxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus Styroloxid und der Ausgangsverbindung B7 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 38,8-39,9°C.

10. R-(-)-1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus R-(-)-Styroloxid und der Ausgangsverbindung B2 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 54,7-56,1°C.

11. S-(+)-1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus S-(+)-Styroloxid und der Ausgangsverbindung B2 nach Verfahrensvariante a. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 53,7-55,2°C.

12. 1-Phenyl-2-[6-(phenylmethoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A9 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 57,7-60,2°C.

13. 1-Phenyl-2-(6-phenoxy-1-hexylamino)ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A10 nach Verfahrensvariante b, umkristallisiert aus Methanol. Fp: 103,4-104,6°C.

14. 1-Phenyl-2-[5-(2-phenylethoxy)-1-pentylamino]ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A11 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 47,9-50,2°C.

15. 1-Phenyl-2-[7-(2-phenylethoxy)-1-heptylamino]ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A12 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 54,2-55,9°C.

16. 1-Phenyl-2-[5-(3-phenyl-1-propoxy)-1-pentylamino]ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A13 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 57,5-59,4°C.

17. 1-Phenyl-2-(7-benzyloxy-1-heptylamino)ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A14 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch P, 3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 55,5-57,8°C.

18. 1-Phenyl-2-[4-(2-phenylethoxy)-1-butylamino]ethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A15 nach Verfahrensvariante b, umkristallisiert aus Methanol. Fp: 82,6-83,7°C.

19. (1S,2R)-2-Methyl-1-phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol-maleat

Hergestellt aus 1S,2R-(+)-Norephedrin und der Ausgangsverbindung A3 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch Q, 1:3:1), umkristallisiert aus Diethylether. Fp: 103,7-104,9°C.

20. (1R,2S)-2-Methyl-1-phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

Hergestellt aus 1R,2S-(-)-Norephedrin und der Ausgangsverbindung A3 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie (Gemisch Q, 9:3:1), umkristallisiert aus Petrolether. Fp: 42,3-43,2°C.

21. 2-(6-[2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A16 nach Verfahrensvariante b, umkristallisiert aus Methanol. Fp: 98,9-99,4°C.

22. 2-(6-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol

Hergestellt aus 2-[6-(2-(4-Benzoyloxyphenyl)ethoxy)-1-hexylamino]-1-phenylethanol durch hydrierende Debenzylierung an 5 % Pd/C in Ethanol. Umkristallisation der wachsartigen Substanz in Diethylether. ¹H-NMR(CDCl₃):

1,10-1,59 ppm, m, 8,0 H (C-(CH₂)₄-C); 2,44-2,92 ppm, m, 5,8 H (Phenyl-CH₂, CH₂-N-CH₂); 3,38 ppm, t, J=6,7 Hz, 1,9 H (C5-CH₂-O); 3,48-3,80 ppm, m, 6,3 H (NH, OH, Phenyl-C-CH₂, H₂O); 4,72-4,86 ppm, m, 1,0 H (CHO); 6,77 ppm, d, J=8,0 Hz, 2,0 H (2xH Hydroxyphenyl); 7,08 ppm, d, J=8,0 Hz, 2,0 H (2xH Hydroxyphenyl); 7,18-7,50 ppm, m, 5,9 H (arom. H, Phenyl-OH).

23. 2-[6-(3,3-Diphenyl-1-propoxy)-1-hexylamino]-1-phenylethanol

Hergestellt aus 2-Amino-1-phenylethanol und der Ausgangsverbindung A2 nach Verfahrensvariante b. Gereinigt durch Chromatografie; als Hydrochlorid umkristallisiert aus Diethylether. Fp (Hydrochlorid): 110-112°C.

Auf analoge Weise werden erhalten:

2-(6-[2-(2-Naphthyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol
(Fp.: 92,5-93,1°C),

2-(6-[2-(1-Naphthyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol
(Fp.: 100-101°C),

2-(6-[2-(3-Hydroxyphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol (Fp. des Hydrochlorids: 99-103°C),

2-(6-[2-(4-Methoxyphenoxy)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol
(Fp.: 77-78°C),

2-(6-[2-(2-Thienyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol (Fp.: 71,7-73°C),

2-(6-[2-(4-Methylphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol (Fp. des Hemihydrats: 76,4-78,9°C),

2-(6-[2-(2-Nitrophenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol (Fp. des Hydrats: 56,3-56,5°C),

2-[6-(2-Phenoxyethoxy)-1-hexylamino]-1-phenylethanol (Fp. 55-56°C).

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie stellen in erster Linie wirksame β -Adrenozeptor-Agonisten (β -Sympathomimetika) mit bevorzugt β_2 -stimulierender Wirkung dar, wobei sie sich vor allem durch ihre gute Löslichkeit auszeichnen.

Aufgrund ihrer β -sympathomimetischen Wirkung eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von Bradykardien und Überleitungsstörungen und erhöhen die Kontraktilität des Herzens, sie können als Tokolytika zur Behandlung vorzeitiger Wehen eingesetzt werden, sie wirken allgemein als Vasodilantien und können zur Behandlung (peripherer) Durchblutungsstörungen eingesetzt werden, sie führen zu einer Erschlaffung der Blasenwandmuskulatur und eignen sich zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen, sie senken den (krankhaft erhöhten) Augeninnendruck und können zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt werden, sie beeinflussen den Stoffwechsel und eignen sich z.B. zur Behandlung der Adipositas, und sie eignen sich aufgrund ihrer vor allem β_2 -sympathomimetischen Wirkung vor allem zur Behandlung von Atemwegserkrankungen verschiedener Genese.

Insbesondere können (Allergen- und inflammatorisch induzierte) Bronchialerkrankungen aufgrund der broncholytischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden. Dabei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine große therapeutische Breite, eine langanhaltende Wirkung und verringerte systemische Nebenwirkungen aus. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die - im Vergleich zur systemischen Applikation - stark ausgeprägte Wirksamkeit bei topischer Applikation.

Die broncholytische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin, wobei sie zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen der Bronchien beruhen, verwendet werden. Beispielsweise können akute und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergi-

sche Bronchitis, Asthma bronchiale) bei Mensch und Tier behandelt werden. Die Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht außerdem ihren Einsatz bei der topischen Behandlung von Dermatosen, etwa bei entzündlichen und allergischen Hauterkrankungen, wie beispielsweise bei toxischem und allergischem Kontaktekzem, atopischem Ekzem, seborrhoischem Ekzem, follikulären und flächenhaften Pyodermien, endogener und exogener Akne sowie Akne rosacea.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung solcher Krankheitszustände, von denen bekannt ist, daß sie durch die Applikation bestimmter β -Adrenozeptor-Agonisten positiv beeinflußt werden. So können beispielsweise aufgrund der hypoglycämischen Wirkung der Verbindungen Stoffwechselstörungen verschiedener Genese (z.B. Fettleibigkeit oder Störungen, wie sie etwa im Zusammenhang mit dem Diabetes stehen) behandelt werden. Auch können gastrointestinale Motilitätsstörungen sowie krankhafte Veränderungen im Gastrointestinaltrakt (beispielsweise entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn) durch die erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säuger eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei bezüglich der Zubereitungen, der Darreichungsformen (insbesondere bezüglich der inhalativen Applikation) etc. beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen wird. Von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Bronchialerkrankungen ist in diesem Zusammenhang die inhalative Verabreichung, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen aufgrund ihres Wirkungsprofils hervorragend geeignet erscheinen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen inhalativ verabreicht werden, so werden Tagesdosen von 0,01 bis 2,0 mg, insbesondere von 0,05 bis 1,0 mg, vorteilhafterweise in mehreren Einzeldosen zu beispielsweise 10 bis 50 μ g Wirkstoff verabfolgt. Bei der oralen Darreichung sind entsprechend höhere Dosierungen (von 0,5 bis 50 mg pro Tag), gegebenenfalls in Form mehrerer Einzeldosen zu verabreichen.

Pharmakologie

Die ausgezeichnete bronchospasmolytische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch In-vitro-Untersuchungen an der Meerschweinchen-Trachea nachgewiesen werden. Hierzu wird für die zu untersuchenden Verbindungen die relaxierende Wirkung an einer Meerschweinchen-trachea gemessen, die vorher mit einer geeigneten Dosis Metacholin kontrahiert worden ist. Die Trachea von männlichen Meerschweinchen (200-300g) wird entfernt, in einzelne Segmente geteilt und jedes Segment wird in einem Organbad mit 120 mM NaCl, 6 mM KCl, 1 mM MgSO₄, 2,5 mM CaCl₂, 1 mM NaH₂PO₄, 2,5 mM NaHCO₃ und 6 mM Glukose bei 35°C aufgehängt. Sauerstoff, versetzt mit 5 % CO₂, wird permanent durch die Lösung geleitet. Die Trachea wird nach Stabilisierung mit einer geeigneten Dosis Methacholin kontrahiert. Danach wird mit den Prüfsubstanzen in kumulativer Weise eine Dosis-Wirkungskurve aufgenommen. Aus dieser Kurve wird dann die Konzentration ($\mu\text{mol/l}$) bestimmt, die 50 % des Maximaleffektes (EC₅₀) entspricht. Diese EC₅₀ ist somit ein Maßstab für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen.

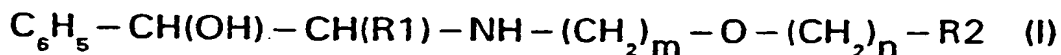
In der nachfolgenden Tabelle sind die EC₅₀-Werte (μm) für ausgewählte erfindungsgemäße Verbindungen angegeben. Die laufende Nummer in der Tabelle stimmt mit der Nummer der Verbindungen in den Beispielen überein. Die Zahl n gibt die Zahl der Untersuchungen an.

Tabelle

lfd. Nr.	EC ₅₀ -Werte (μm)	n
1	0,042	5
4	0,015	6
5	0,040	6
7	0,028	5
8	0,014	5
10	0,0098	6
14	0,022	5
16	0,022	5
22	0,00033	6

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest, einen Pyridylrest, einen Phenoxyrest, einen Naphthylrest, einen Thienylrest oder einen Benzhydrylrest bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro (-NO₂), Trifluormethyl (-CF₃), 1-4C-Alkoxy-carbonyl (-CO-O-1-4C-Alkyl), Carbamoyl (-CO-NH₂), Di-1-4C-alkylcarbamoyl [-CO-N(1-4C-Alkyl)₂], Amino (-NH₂) oder Mono- oder Di-(1-4C-alkyl)amino bedeutet und

R4 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder wobei

R3 und R4 gemeinsam einen Methylendioxy- (-O-CH₂-O-) oder Ethylendioxyrest (-O-CH₂-CH₂-O-) bilden,

m eine ganze Zahl von 4 bis 10 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 0 bis 7 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen, wobei m nicht die Zahl 4 oder 5 bedeutet wenn n die Zahl 0 bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei n eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

worin

R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Benzyloxy, Nitro (-NO₂) oder Trifluormethyl (-CF₃) bedeutet und

R4 Wasserstoff, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet, oder wobei

R3 und R4 gemeinsam einen Methylendioxy- (-O-CH₂-O-) oder Ethylendioxy rest (-O-CH₂-CH₂-O-) bilden,

m eine ganze Zahl von 4 bis 8 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 1 bis 5 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 Wasserstoff bedeutet,

R2 einen durch R3 und R4 substituierten Phenylrest oder einen Pyridylrest bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, Halogen, Hydroxy (-OH), 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkoxy bedeutet und

R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

m eine ganze Zahl von 4 bis 6 bedeutet und

n eine ganze Zahl von 2 bis 4 bedeutet,

und die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol

(R)-1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol

(S)-1-Phenyl-2-[6-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-hexylamino]ethanol

1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

1-Phenyl-2-[6-(3-phenyl-1-propoxy)-1-hexylamino]ethanol

1-Phenyl-2-[8-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-octylamino]ethanol

1-Phenyl-2-[4-(4-phenyl-1-butyloxy)-1-butylamino]ethanol

1-Phenyl-2-([6-(2-pyridin-2-yl)ethoxy]-1-hexylamino)ethanol

1-Phenyl-2-[6-(5-phenyl-1-pentyloxy)-1-hexylamino]ethanol

R-(-)-1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

S-(+)-1-Phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol

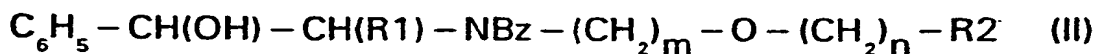
1-Phenyl-2-[6-(phenylmethoxy)-1-hexylamino]ethanol

1-Phenyl-2-(6-phenoxy-1-hexylamino)ethanol

1-Phenyl-2-[5-(2-phenylethoxy)-1-pentylamino]ethanol
 1-Phenyl-2-[7-(2-phenylethoxy)-1-heptylamino]ethanol
 1-Phenyl-2-[5-(3-phenyl-1-propoxy)-1-pentylamino]ethanol
 1-Phenyl-2-(7-benzyloxy-1-heptylamino)ethanol
 1-Phenyl-2-[4-(2-phenylethoxy)-1-butylamino]ethanol
 (1S,2R)-2-Methyl-1-phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol
 (1R,2S)-2-Methyl-1-phenyl-2-[6-(2-phenylethoxy)-1-hexylamino]ethanol
 2-(6-[2-(4-Benzyloxyphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol
 2-(6-[2-(4-Hydroxyphenyl)ethoxy]-1-hexylamino)-1-phenylethanol und
 2-[6-(3,3-Diphenyl-1-propoxy)-1-hexylamino]-1-phenylethanol,
 oder ein Salz davon.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Verbindungen der Formel II,

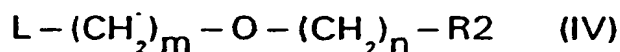


worin R1, R2, m und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Bz eine Benzylgruppe darstellt, reduktiv debenzyliert, oder daß man

b) Verbindungen der Formel III,



worin R1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit Verbindungen der Formel IV,



worin R2, m und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, umgesetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Erkrankungen der Bronchien oder des Gastrointestinaltrakts.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen der Bronchien oder des Gastrointestinaltrakts.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT 95/00082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07C217/10 C07C217/16 C07C217/20 A61K31/135 C07D213/30
 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 460 580 (F. OSTERMAYER) 17 July 1984 see column 2, line 27 - line 60; claims 1,8,40 see column 4, line 18 - line 44 ----	1-9
A	EP,A,0 040 000 (BEECHAM GROUP) 18 November 1981 see page 2, line 6 - line 10; claims 1,10 ----	1-9
A	EP,A,0 303 464 (GLAXO GROUP) 15 February 1989 siehe Seite 3, Zeile 63 - Seite 4, Zeile 11; Beispiel 8, 13; Ansprüche ----	1-9
A	EP,A,0 220 054 (GLAXO GROUP) 29 April 1987 see page 4, line 62 - page 5, line 9; claims; examples 17-19,21,23.. ----- -/--	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 1995

Date of mailing of the international search report

- 3. 05. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/95/00082

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 230 525 (GLAXO GROUP) 24 October 1990 see page 4, line 7 - line 29; claims; examples 1,3 ---	1-8
A	FR,A,2 119 844 (LABORATOIRES LAROCHE NAVARRON) 11 August 1972 see page 8, line 21 - page 10, line 15; claims 1,8,9; example 6 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/95/00082

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4460580	17-07-84	AT-T- 511 AU-B- 522483 CA-A- 1124241 EP-A,B 0005848 GB-A,B 2026474 JP-A- 54163543	15-01-82 10-06-82 25-05-82 12-12-79 06-02-80 26-12-79
EP-A-0040000	18-11-81	JP-A- 57002245 US-A- 4588749	07-01-82 13-05-86
EP-A-0303464	15-02-89	AU-B- 609505 AU-A- 2059688 CA-A- 1321199 CN-A,B 1044812 DE-A- 3882613 DE-T- 3882613 JP-A- 1146866 US-A- 4996218 US-A- 5149698	02-05-91 16-02-89 10-08-93 22-08-90 02-09-93 21-07-94 08-06-89 26-02-91 22-09-92
EP-A-0220054	29-04-87	JP-A- 62174041 US-A- 4908386	30-07-87 13-03-90
GB-A-2230525	24-10-90	NONE	
FR-A-2119844	11-08-72	BE-A- 776969 CA-A- 1000301 DE-A- 2164636 GB-A- 1364106 US-A- 3892799	17-04-72 23-11-76 23-08-73 21-08-74 01-07-75

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen
PCT/E/00082

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 C07C217/10 C07C217/16 C07C217/20 A61K31/135 C07D213/30
 A61K31/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,4 460 580 (F. OSTERMAYER) 17. Juli 1984 siehe Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 60; Ansprüche 1,8,40 siehe Spalte 4, Zeile 18 - Zeile 44 ---	1-9
A	EP,A,0 040 000 (BEECHAM GROUP) 18. November 1981 siehe Seite 2, Zeile 6 - Zeile 10; Ansprüche 1,10 ---	1-9
A	EP,A,0 303 464 (GLAXO GROUP) 15. Februar 1989 siehe Seite 3, Zeile 63 - Seite 4, Zeile 11; Beispiel 8, 13; Ansprüche --- -/--	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. April 1995

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

- 3. 05. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen

PCT 95/00082

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 220 054 (GLAXO GROUP) 29. April 1987 siehe Seite 4, Zeile 62 - Seite 5, Zeile 9; Ansprüche; Beispiele 17-19,21,23.. ---	1-8
A	GB,A,2 230 525 (GLAXO GROUP) 24. Oktober 1990 siehe Seite 4, Zeile 7 - Zeile 29; Ansprüche; Beispiele 1,3 ---	1-8
A	FR,A,2 119 844 (LABORATOIRES LAROCHE NAVARRON) 11. August 1972 siehe Seite 8, Zeile 21 - Seite 10, Zeile 15; Ansprüche 1,8,9; Beispiel 6 -----	1-8

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Seite 2 von 2

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/E 5/00082

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4460580	17-07-84	AT-T- 511	15-01-82
		AU-B- 522483	10-06-82
		CA-A- 1124241	25-05-82
		EP-A, B 0005848	12-12-79
		GB-A, B 2026474	06-02-80
		JP-A- 54163543	26-12-79
EP-A-0040000	18-11-81	JP-A- 57002245	07-01-82
		US-A- 4588749	13-05-86
EP-A-0303464	15-02-89	AU-B- 609505	02-05-91
		AU-A- 2059688	16-02-89
		CA-A- 1321199	10-08-93
		CN-A, B 1044812	22-08-90
		DE-A- 3882613	02-09-93
		DE-T- 3882613	21-07-94
		JP-A- 1146866	08-06-89
		US-A- 4996218	26-02-91
		US-A- 5149698	22-09-92
EP-A-0220054	29-04-87	JP-A- 62174041	30-07-87
		US-A- 4908386	13-03-90
GB-A-2230525	24-10-90	KEINE	
FR-A-2119844	11-08-72	BE-A- 776969	17-04-72
		CA-A- 1000301	23-11-76
		DE-A- 2164636	23-08-73
		GB-A- 1364106	21-08-74
		US-A- 3892799	01-07-75